

**DERMAL PREPARATION FOR EXTERNAL USE****Publication number:** JP8268866**Publication date:** 1996-10-15**Inventor:** SEKINE TOMOKO; SHIMADA TADAHIRO; ITO KENZO**Applicant:** SHISEIDO CO LTD**Classification:****- International:** **A61K8/30; A61K8/00; A61K8/40; A61K8/44;  
A61Q19/00; A61K8/30; A61K8/00; A61Q19/00; (IPC1-  
7): A61K7/48; A61K7/00****- European:****Application number:** JP19950100546 19950331**Priority number(s):** JP19950100546 19950331**Report a data error here****Abstract of JP8268866**

**PURPOSE:** To obtain a dermal preparation excellent in preventing skin roughening, improving skin roughness, retaining beautiful skin and giving a good feeling in use by mixing a basic amino acid with a quaternary ammonium salt. **CONSTITUTION:** This preparation comprises, as active ingredients, 0.01-20%.wt. of a basic amino acid contained in natural moisturizing factor, particularly arginine, lysine, histidine and basic amino acid these amino acids in combination and 0.01-30%.wt. of a quaternary ammonium salt of the formula (R<1> -R<3> are each a 1-6C alkyl, total C number of R<1> -R<3> <=8) (for example: trimethylglycine). The preparation can be prepared by incorporating other ingredients such as humectant, whitening agent, antiinflammatory agent and other medical agents and form into an aqueous solution, solution, emulsion, powder, oil, gel, ointment, aerosol, water-oil double layer and water-oil-powder triple layer system. The preparation can be used as a basic cosmetic, make-up cosmetic, pharmaceutical and quasi-drug.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-268866

(43)公開日 平成8年(1996)10月15日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	7/48		A 6 1 K	7/48
	7/00			7/00
				C

審査請求 未請求 請求項の数7 F D (全 12 頁)

(21)出願番号 特願平7-100546

(22)出願日 平成7年(1995)3月31日

(71)出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72)発明者 関根 知子

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72)発明者 嶋田 忠洋

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72)発明者 伊藤 建三

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(54)【発明の名称】 皮膚外用剤

(57)【要約】

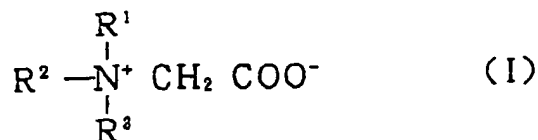
【目的】可能な限り生理的に美肌状態を維持することが可能であり、かつ所望の美肌状態維持効果を十分に奏することが可能な用量で有効成分を配合しても、使用感に優れる皮膚外用剤の提供。

【構成】自然保湿因子中に含まれる塩基性アミノ酸（特に、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びこれらの組み合わせからなる群より選ばれる塩基性アミノ酸）と特定の四級アンモニウム塩を含んでなることを特徴とする皮膚外用剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】塩基性アミノ酸及び式

【化1】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は炭素数が1以上6以下のアルキル基を示し、かつ $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ の炭素数の総和が8以下であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ同一でも異なってもよい)で示される四級アンモニウム塩

を含んでなることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】塩基性アミノ酸が、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びこれらの組み合わせからなる群より選ばれる塩基性アミノ酸であることを特徴とする請求項1記載の皮膚外用剤。

【請求項3】塩基性アミノ酸の配合量が、皮膚外用剤全体の0.01重量%以上、20重量%以下であることを特徴とする請求項1又は請求項2記載の皮膚外用剤。

【請求項4】塩基性アミノ酸の配合量が、皮膚外用剤全体の0.1重量%以上、10重量%以下であることを特徴とする請求項1又は請求項2記載の皮膚外用剤。

【請求項5】式(I)で示される四級アンモニウム塩の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ がいずれもメチル基であることを特徴とする請求項1乃至請求項4のいずれかの請求項記載の皮膚外用剤。

【請求項6】式(I)で示される四級アンモニウム塩の配合量が、皮膚外用剤全体の0.01重量%以上、30重量%以下であることを特徴とする請求項1乃至請求項30

\*5のいずれかの請求項記載の皮膚外用剤。

【請求項7】式(I)で示される四級アンモニウム塩の配合量が、皮膚外用剤全体の0.1重量%以上、10重量%以下であることを特徴とする請求項1乃至請求項5のいずれかの請求項記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、皮膚外用剤に関する。詳しくは、肌荒れ防止及び肌荒れ改善効果に優れ、美肌維持効果を有し、かつ使用感にも優れる皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】美肌状態を維持する機能の付与は、化粧品等の皮膚外用剤を開発する際の非常に大きな目的の一つである。この美肌状態を保つためには、肌荒れを防止又は改善して、肌の皮溝、皮丘を整えることが重要である。

【0003】従来より、美肌状態の維持を目的として、皮膚に水分と油分とを補給するクリームや乳液がスキンケア基剤として用いられてきた。そして、様々な皮膚外用剤に、各種の保湿剤が積極的に配合されるに至っている。特に、皮膚の保湿に関して、恒常的に重要な役割を果たしていることが明らかになっている「自然保湿因子」(NMF:natural moisturizing factor)が着目されており、この因子中に含まれる各種成分(以下、自然保湿因子成分という)を、皮膚の保湿を目的として皮膚外用剤に配合する試みが、現在盛んに行われている。

【0004】参考のために、主な自然保湿因子成分を示す(第1表)。

【表1】

第1表

(自然保湿因子成分)	(組成) (重量%)
アミノ酸類	40
ピロリドンカルボン酸	12
乳酸塩	12
尿素	7
$\text{NH}_4^+$ 、尿酸、グルコサミン、クレアチニン	1.5
クエン酸塩	0.5
$\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$	18.5
糖、有機酸、ペプチド等	8.5

【0005】

【発明が解決しようとする課題】確かに、現在皮膚外用剤中に配合されている自然保湿因子成分は、従来から用いられている保湿成分との比較において、極めて生理的な皮膚の保湿を可能にする優れた成分である。しかしながら、上記のように、美肌状態を保つためには、保湿機能だけではなく、積極的な肌荒れ防止機能又は肌荒れ改善機能を有する成分を皮膚外用剤中に配合する必要がある。そして、現在皮膚外用剤中に配合されている自然保湿因子成分は、その配合による皮膚外用剤に対する積極的な肌荒れ防止機能又は肌荒れ改善機能の付与という点

40 に関しては必ずしも満足し得るものではない。

【0006】本発明者らは、さらに生理的な状態での美肌維持を実現させる目的で、自然保湿因子成分のうち、肌荒れ防止機能又は肌荒れ改善機能を有する成分について検討した。その結果、自然保湿因子全体の約40重量%を占めるアミノ酸類のうち、塩基性アミノ酸を皮膚外用剤に配合することによって、優れた肌荒れ防止効果及び肌荒れ改善効果を有する皮膚外用剤が提供され、極めて生理的な状態での美肌維持に大きく貢献し得ることを見出した。しかしながら、この塩基性アミノ酸には、①低濃度で皮膚外用剤に配合しても肌荒れ防止効果及び肌

3

荒れ改善効果が弱く、②この肌荒れ防止効果等を十分に発揮させる目的から、高濃度で塩基性アミノ酸を配合した皮膚外用剤はべたついた使用感を伴う、という問題点がある。

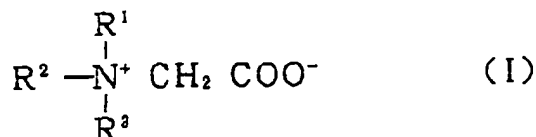
【0007】そこで、本発明が解決すべき主要な課題は、塩基性アミノ酸を配合することにより極めて生理的に美肌状態を維持することが可能であり、かつ所望の美肌状態維持効果を十分に奏することが可能な用量でこの塩基性アミノ酸を配合しても、さっぱりした使用感を有する皮膚外用剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討を行った。その結果、塩基性アミノ酸と特定の四級アンモニウム塩とを併用して皮膚外用剤に配合することにより、この皮膚外用剤の肌荒れ防止効果及び肌荒れ改善効果が向上し、使用者の美肌維持に寄与し得るばかりではなく、上記塩基性アミノ酸単独を高濃度で配合した場合に比べ、さっぱりした使用感が得られることを見出し本発明を完成した。

【0009】すなわち本発明者は、以下に列挙する通りの皮膚外用剤を提供する。請求項1において、塩基性アミノ酸及び式

【化2】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は炭素数が1以上6以下のアルキル基を示し、かつ  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  の炭素数の総和が8以下であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  はそれぞれ同一でも異なってもよい)で示される四級アンモニウム塩を含んでなることを特徴とする皮膚外用剤を提供する。

【0010】請求項2において、塩基性アミノ酸が、アルギニン、リシン、ヒスチジン及びこれらの組み合わせからなる群より選ばれる塩基性アミノ酸であることを特徴とする前記請求項1記載の皮膚外用剤を提供する。

【0011】請求項3において、塩基性アミノ酸の配合量が、皮膚外用剤全体の0.01重量%以上、20重量%以下であることを特徴とする前記請求項1又は請求項2記載の皮膚外用剤を提供する。

【0012】請求項4において、塩基性アミノ酸の配合量が、皮膚外用剤全体の0.1重量%以上、10重量%以下であることを特徴とする前記請求項1又は請求項2記載の皮膚外用剤を提供する。

【0013】請求項5において、式(I)で示される四級アンモニウム塩の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  がいずれもメチル基であることを特徴とする前記請求項1乃至請求項4のいずれかの請求項記載の皮膚外用剤を提供する。

【0014】請求項6において、式(I)で示される四

4

級アンモニウム塩の配合量が、皮膚外用剤全体の0.01重量%以上、30重量%以下であることを特徴とする前記請求項1乃至請求項5のいずれかの請求項記載の皮膚外用剤を提供する。

【0015】請求項7において、式(I)で示される四級アンモニウム塩の配合量が、皮膚外用剤全体の0.1重量%以上、10重量%以下であることを特徴とする前記請求項1乃至請求項5のいずれかの請求項記載の皮膚外用剤を提供する。

10 【0016】本発明皮膚外用剤に配合する塩基性アミノ酸は、特に限定されるものではない。すなわち、通常生体の構成成分として存在する塩基性アミノ酸、すなわち、L-アルギニン、L-リシン又はL-ヒスチジンを本発明皮膚外用剤中に配合することは勿論可能であり、その他、L-ヒドロキシリシン又はL-オルニチン等の塩基性アミノ酸を配合することも可能である。さらに、これらの塩基性アミノ酸のD体、すなわちD-アルギニン、D-リシン、D-ヒスチジン、D-ヒドロキシリシン又はD-オルニチン等を配合することも可能であり、さらに上記L体及びD体の混合物を配合することも可能である。これらの塩基性アミノ酸の中で、特にアルギニン、リシン又はヒスチジン(L体、D体、L体及びD体の混合物を含む)を本発明皮膚外用剤に配合することが、より生理的に所望する肌荒れ防止効果及び肌荒れ改善効果を発揮し得る、という点において好ましい。

20 【0017】なお、上記の塩基性アミノ酸は、それぞれを単独で本発明皮膚外用剤中に配合することも可能であるが、適宜組み合わせで配合することも可能である。この塩基性アミノ酸同士の組み合わせ比率は、組み合わせた塩基性アミノ酸の本発明皮膚外用剤への配合量が、下記の配合量を逸脱しない限り特に限定されず、任意の比率で組み合わせることが可能である。例えば、自然保湿因子中の塩基性アミノ酸の存在比率に準じた比率でも、上記の塩基性アミノ酸を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0018】本発明皮膚外用剤における塩基性アミノ酸の配合量は、好ましくは本発明皮膚外用剤全体の0.01重量%以上、同20重量%以下であり、さらに好ましくは、同0.1重量%以上、同10重量%以下である。本発明皮膚外用剤全体の0.01重量%未満では本発明皮膚外用剤の所望の効果の一つである美肌維持効果が十分発揮されず好ましくなく、同20重量%を越えて配合しても配合量の増大に見合った効果の増大は期待できず好ましくない。

【0019】本発明皮膚外用剤に配合する式(I)に示す四級アンモニウム塩は、一般には「ベタイン」として呼ばれている分子の一態様である。式(I)において、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は炭素数が1以上6以下のアルキル基を示し、かつ  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  の炭素数の総和が8以下である。炭素数の総和が9以上になり、窒素原子及

50

5

びこの窒素原子に結合したアルキル基 ( $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$ ) の部分の分子量が、四級アンモニウム塩 (I) 中において相対的に大きくなると、上記部分の疎水性が増し、結果としてこの四級アンモニウム塩の両性界面活性剤としての性質が顕在化する傾向があり好ましくない。

【0020】上記の炭素数が1以上6以下のアルキル基としては、その炭素数の直鎖アルキル基又は分岐鎖アルキル基を広く用いることができる。すなわち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、2, 2-ジメチルブチル基又は2, 3-ジメチルブチル基等を上記炭素数のアルキル基として例示することができる。なお、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  同士は、同一であっても異なってもよい。

【0021】上記アルキル基の組み合わせとして、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  の炭素数を可能な限り少なくすることが、上記のごとく、四級アンモニウム塩 (I) の両性界面活性剤としての性質を可能な限り減ずることができる傾向にあるという点において好ましい。かかる点において、四級アンモニウム塩 (I) のすべてのアルキル基が同時にメチル基である組み合わせの場合、すなわち、トリメチルグリシンを上記四級アンモニウム塩 (I) として、本発明皮膚外用剤中に配合することが特に好ましい。なお、トリメチルグリシンは、動植物界に広く分布していることが知られており、この点において、すなわち皮膚外用剤中に配合することにより、可能な限り生理的に美肌維持を企図し得るという点においても、本発明皮膚外用剤に配合するに好ましい四級アンモニウム塩である。

【0022】本発明皮膚外用剤における四級アンモニウム塩 (I) の配合量は、好ましくは本発明皮膚外用剤全体の0.01重量%以上、同30重量%以下であり、さらに好ましくは、同0.1重量%以上、同10重量%以下である。本発明皮膚外用剤全体の0.01重量%未満では本発明皮膚外用剤の所望の効果の一つである、本発明皮膚外用剤への塩基性アミノ酸の添加によるべたつきを十分に抑制することができず好ましくなく、同30重量%を越えて配合しても配合量の増大に見合った効果の増大が期待できないばかりでなく、かかる過剰量の四級アンモニウム塩 (I) を配合した本発明皮膚外用剤の使用感は粉っぽく、肌へのなじみも悪くなり好ましくない。

【0023】上記塩基性アミノ酸と四級アンモニウム塩 (I) との間の配合比率は、両成分が、上記の「好ましい範囲」の配合量で配合されている限りにおいて、特に限定されるものではなく、本発明皮膚外用剤の具体的剤形に応じて、適宜調整することが可能である。ただし、上記の「好ましい範囲」内においても、上記両成分のう

6

ち一方を多量に配合し、他方を少量配合する場合には、一方の配合成分の性質のみが本発明皮膚外用剤において過剰に反映される傾向にあることは否めない。なお、上記の「さらに好ましい範囲」(以下、最適配合範囲という) 内の配合量で、上記両成分が配合されている限りにおいては、この両成分の本発明皮膚外用剤における配合比率について特に考慮する必要はない。

【0024】ところで、四級アンモニウム塩 (I) のうち、トリメチルグリシンを単独で皮膚外用剤中へ配合する試みも既に行われている(特開平6-293625号公報)。しかしながら、単独でトリメチルグリシンを配合した皮膚外用剤は、べたついた使用感を伴わない傾向がある反面、トリメチルグリシンそれ自体が有する皮膚の状態を改善する効果を十分発揮し得る用量で皮膚外用剤に配合すると、皮膚外用剤がトリメチルグリシンの存在により「粉っぽい使用感」を伴う傾向にある。それ故、上記のトリメチルグリシンを単独で配合した皮膚外用剤においても、十分に使用者の要求を満足させるまでには至っていない面があることは否めない。本発明は、このトリメチルグリシンを単独配合した皮膚外用剤が有する問題点をも解決し得る皮膚外用剤に関する。

【0025】驚くべきことに、四級アンモニウム塩 (I) を塩基性アミノ酸と共に本発明皮膚外用剤中に配合することにより、塩基性アミノ酸が本来有する保湿効果、肌荒れ防止効果及び肌荒れ改善効果、並びに四級アンモニウム塩 (I) もまた有する肌荒れ防止効果、肌荒れ改善効果及び保湿効果が相乗的に本発明皮膚外用剤において発揮され、同時に塩基性アミノ酸の配合に伴うべたついた使用感及び四級アンモニウム塩 (I) の配合に伴う粉っぽい使用感が共に抑制される。すなわち、本発明においては、塩基性アミノ酸と四級アンモニウム塩 (I) を、それぞれを単独で配合した場合と比較して肌荒れ防止効果及び肌荒れ改善効果が格段に向上した、しかも優れた使用感の皮膚外用剤が提供される。

【0026】なお、本発明皮膚外用剤においては、塩基性アミノ酸及び四級アンモニウム塩 (I) を、所望する剤形に応じた製剤上許容し得る基剤との混合物として使用に供することにより、「肌荒れ防止及び肌荒れ改善効果が格段に向上した、しかも優れた使用感の皮膚外用剤の提供」という本発明の所期の効果を発揮することが十分可能であり、この所期の効果のみを企図する皮膚外用剤である限りにおいては、他の薬効成分を追加配合する必要は特にない。

【0027】ただし、他の薬効成分の配合により、皮膚外用剤が一般的に奏するであろう効果を付与する目的で、この他の薬効成分を本発明皮膚外用剤に配合することは、その配合により本発明の所期の効果を損なわない範囲で可能である。

【0028】例えば、さらに保湿効果が付与された本発明皮膚外用剤を企図する場合には、ポリエチレングリコ

7

ール、ジプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸塩、サワラ抽出成分、シャクヤク抽出成分、ムシジンの保湿成分を配合することができる。

【0029】美白効果が付与された本発明皮膚外用剤を企図する場合には、アルブチン、コウジ酸又はアスコルビン酸、アスコルビン酸硫酸エステル(塩)、アスコルビン酸リン酸エステル(塩)、アスコルビン酸ジバロミテート等のビタミンC類等の美白成分を配合することが

10  
20  
30  
40  
50  
【0030】肌荒れ防止効果がさらに付与された本発明皮膚外用剤を企図する場合には、アラントイン、グリチルリチン酸(塩)、グリチルレチン酸及びその誘導体、グルタチオン、アシルサルコシン酸、甘草抽出成分、黄連抽出成分、シコン抽出成分、西洋ノコギリ草抽出成分、ヒリハリ草抽出成分、アロエ抽出成分、ギンギン抽出成分、コウホネ抽出成分、ゼニアオイ抽出成分、トウキ抽出成分、スギナ抽出成分、ユキノシタ抽出成分、アルニカ抽出成分、ユリ属植物の抽出成分、ヨモギ抽出成分、クチナシ抽出成分等の抗炎症成分；クエン酸、酒石酸、オレンジ、トウヒ、バーチ抽出成分、ハマメリス抽出成分、オドリコ草抽出成分、白樺抽出成分、ダイオウ抽出成分等の収れん成分；ビタミンA及びその誘導体、ビタミンB<sub>1</sub>、塩酸塩、ビタミンB<sub>2</sub>、トリバロミテート、ビタミンB<sub>6</sub>、ジオクタノエート、ビタミンB<sub>12</sub>及びその誘導体、ビタミンB<sub>15</sub>及びその誘導体等のビタミンB類、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、ビタミンE-アセテート、ビタミンE-ニコチネート等のビタミンE類、ビタミンD類、ビタミンH、パントテン酸、パントテチン等のビタミン類；ニンジンエキス、リリー抽出成分、ヘチマ抽出成分、マロニエ抽出成分、オオバク抽出成分、ベニバナ抽出成分、クララ抽出成分、胎盤抽出成分等の天然物抽出成分等の肌荒れ防止作用を有する成分を配合することができる。

【0031】血管拡張効果が付与された本発明皮膚外用剤を企図する場合には、センブリ抽出成分、センキュウ抽出成分、セージ抽出成分、セファランチン、 $\gamma$ -オリザノール、ニコチン酸ベンジルエステル等の血管拡張成分を配合することができる。

【0032】抗菌効果が付与された本発明皮膚外用剤を企図する場合には、ヒノキチオールピサゴロール、ユカリプトール等の抗菌成分を配合することができる。

【0033】皮脂抑制効果が付与された本発明皮膚外用剤を企図する場合には、エチニルエストラジオール等の皮脂抑制成分を配合することができる。

【0034】なお、上に挙げた薬効成分に、本発明皮膚外用剤に配合可能な他の薬効成分が限定されるものではない。また、上に挙げた成分に対応する薬効も、上記に

8

限定されるものではない。例えば、ビタミンC類は美白成分として用いることができるとともに、後述する抗酸化助剤としても用いることが可能である。さらに、上に挙げた薬効成分は単独で本発明皮膚外用剤に配合することの他に、2種類以上の上記薬効成分を、目的に応じ、適宜組み合わせることも可能である。

【0035】本発明は、外皮に適用される化粧品、医薬品、医薬部外品等に広く適用可能であり、その剤形も水溶液系、可溶化系、乳化系、粉末系、油液系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水-油2層系、水-油-粉末3層系等、幅広い剤形を取り得る。すなわち、基礎化粧品であれば、洗顔料、化粧水、乳液、クリーム、ジェル、エッセンス(美容液)、パック・マスク、ひげそり用化粧品等の形態に、上記の多様な剤形において広く適用可能である。また、メーキャップ化粧品であれば、ファンデーション、口紅等の形態に広く適用可能である。さらに、医薬品又は医薬部外品であれば、各種の軟膏剤等の形態に広く適用が可能である。そして、これらの剤形及び形態に、本発明外用剤の取り得る剤形及び形態が限定されるものではない。

【0036】なお、本発明皮膚外用剤に配合される、塩基性アミノ酸及び四級アンモニウム塩(I)は、共に水に易溶で、油脂や有機性溶媒には、不溶又は難溶であるが、懸濁状態でも皮膚外用剤への配合は可能であり、効果に対して何の影響も与えない。本発明皮膚外用剤においては、上記の所望する剤形及び形態に応じて通常公知の基剤成分を、その配合により本発明の所期の効果が損なわれない範囲で広く用いて配合することができる。特に、油性基剤成分を本発明皮膚外用剤に配合する場合には、この油性基剤成分固有のべたつきによって、本発明皮膚外用剤の所期の効果の一つである「さっぱりした使用感」を損なわない限度で配合するのが望ましい。

【0037】すなわち、二酸化チタン、マイカ、タルク、カオリン、二酸化チタン被覆雲母等の粉末成分；月見草油、アボガド油、ミンク油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ナタネ油、ヒマシ油、ヒマワリ油、カカオ油、ヤシ油、コメヌカ油、オリーブ油、ツバキ油、スクワレン等の天然動植物油脂類；流動パラフィン、パラフィン、スクワラン、ワセリン等の炭化水素類；パラフィンワックス、ラノリン、ホホバ油、鯨ロウ、ミツロウ、キャンデラリラワックス、カルナウバロウ等のワックス類；セタノール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ラノリンアルコール等の高級アルコール類；ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノレン酸、リノール酸、オキシステアリン酸等の高級脂肪酸類；ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸2-オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、2-エチルヘキサノ酸グリセロール、トリ2-エチ

ルヘキサン酸グリセリル, 2-エチルヘキサン酸セチル, リンゴ酸ジイソステアリル, テトラ2-エチルヘキサンペンタスリット等の脂肪酸エステル類; ジエチレングリコールモノプロピルエーテル, ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンペンタエリスリトールエーテル, ポリオキシプロピレンブチルエーテル, リノール酸エチル等の極性オイル; メチルポリシロキサン, メチルフェニルポリシロキサン等のシリコン油; メチルセルロース, アラビアガム, ポリビニルアルコール, モンモリロナイト, ラボナイト, カルボキシビニルポリマー, アルカリ変性カルボキシビニルポリマー等の増粘剤; エタノール, 1, 3-ブチレングリコール等の有機溶剤; ブチルヒドロキシトルエン, トコフェロール, ブチルヒドロキシアニソール, 没食子酸エステル, フィチン酸, リンゴ酸等の酸化防止剤又は酸化防止助剤; 安息香酸, サリチル酸, ソルビン酸, パラオキシ安息香酸アルキルエステル(メチルパラベン, エチルパラベン, ブチルパラベン等), ヘキサクロロフェン等の抗菌防腐剤; モノラウリン酸ソルピタン, セスキオレイン酸ソルピタン, トリオレイン酸ソルピタン, モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルピタン, ポリエチレングリコールモノオレート, ポリオキシエチレンアルキルエーテル, ポリグリコールジエステル, ラウロイルジエタノールアמיד, 脂肪酸イソプロパノールアמיד, マルチトールヒドロキシ脂肪酸エーテル, アルキル化多糖, アルキルグルコシド, シュガーエステル, バントテニルエチルエーテル等の非イオン性界面活性剤; ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド, 塩化ベンザルコニウム, ラウリルアミンオキサイド等のカチオン系界面活性剤; パルミチン酸ナトリウム, ラウリン酸ナトリウム, ラウリル硫酸ナトリウム, \*

アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル, ロート油, リニアドデシルベンゼン硫酸, ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油マレイン酸, アシルメチルタウリン酸等のアニオン系界面活性剤; EDTAナトリウム等のキレート剤; メントール, ハッカ油, ペパーミント油, カンフル, チモールイノシトール, スピンラントール, サリチル酸メチル等の清涼剤; 色素; 香料; 又は精製水等を所望する剤形に応じた処方に従い, 適宜組み合わせる。本発明皮膚外用剤の具体的な処方については, 後述する実施例において記載する。

#### 【0038】

【実施例】次に, 本発明を実施例により, さらに具体的に説明する。ただし, これにより, 本発明の技術的範囲が限定解釈されるべきものではない。なお, 以下に重量%とあるのは, 全て皮膚外用剤全体に対する重量%を意味する。

【0039】先ず, 後述する実施例における本発明皮膚外用剤の評価法について説明する。

#### 20 肌荒れ改善試験

健康人男性の前腕皮膚を10%のドデシル硫酸ナトリウム水溶液を3日間塗布し, 肌荒れを惹起した。5日後, 試験対象である皮膚外用剤(20μl)を, 肌荒れ箇所開放塗布した。これを5日間連続して繰り返し, 6日目に目視により肌荒れの状態を観察し, 第2表の基準に従って評価した。評点が高い程, 肌荒れ改善効果が高いことを示す。

#### 【0040】

#### 【表2】

第2表

評点	評点の基準
1	広範囲の角質の乾燥、めくれ、強い紅斑を認める
2	角層の剥離、めくれ、中程度の紅斑を認める
3	角質の乾燥は認められるが、めくれは認められない 弱い紅斑を認める
4	角層の紅斑、めくれは認められないが、若干の紅斑を認める
5	角層の乾燥、めくれ、紅斑共に認められない

【0041】被験男性は, 各群10人とし, 10人の評点の平均値を基に, 各皮膚外用剤による肌荒れ改善効果を判定した。

#### 判定

◎: 評点の平均が4以上

○: 評点の平均が3以上4未満

△: 評点の平均が2以上3未満

×: 評点の平均が2未満

#### 【0042】使用感試験

試験対象の皮膚外用剤を健康人女性50人の前腕部に塗布して, 塗布に伴う使用感触(べたつき)を, 第3表の基準に従って評価し, 次いで使用感触を判定した。

#### 【0043】

#### 【表3】

## 第3表

評価	評価の基準
著効 有効 やや有効 無効	べたつかない わずかにべたつくが、使用上問題のない程度である べたつく 著しくべたつく

## 【0044】判定

◎：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が80%以上

○：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が50%以上80%未満

△：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が30%以上50%未満

×：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合が30%未満

\*【0045】なお、皮膚外用剤の使用感の粉っぽさについても判定を行った。下記第4表～第10表中の\*は、被験者の50%以上が、著しく粉っぽい使用感又は粉っぽい使用感を示したことを表す。

〔実施例1～4〕下記第4表の処方化粧水を調製し、上記の肌荒れ改善及び使用感試験を行って、本発明皮膚外用剤の有効性を検討した。

【0046】

\*【表4】

第4表—化粧水（L-アルギニン配合例）

成分	実施例				比較例		
	1	2	3	4	1	2	3
(重量%)							
エタノール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
カルボキシビニルポリマー	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ポリオキシエチレン							
オレイルエーテル (15モル)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
L-アルギニン	1.0	1.0	20.0	0.1	—	—	1.0
トリメチルグリシン	5.0	0.05	0.1	30.0	—	5.0	—
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
肌荒れ改善効果	◎	○	◎	◎	×	△	○
使用感	◎	○	△	△*	○	○*	△

（製法）エタノールの一部にポリオキシエチレンオレイルエーテル及びメチルパラベンを溶解した。別に、精製水とエタノールの残部にカルボキシビニルポリマー、トリメチルグリシン及びL-アルギニンを溶解した。次いで、これらのエタノール相を水相中に添加し、可溶化して化粧水を得た。

【0047】上記の実施例及び比較例において、塩基性アミノ酸（L-アルギニン）及び四級アンモニウム塩（トリメチルグリシン）を両者とも最適配合範囲で配合した化粧水（実施例1）は、非常に優れた肌荒れ改善効果を示すと同時に、使用感においてもべたつかず、かつ粉っぽくなく、優れた使用感を有することが明らかになった。これに対して、実施例2においては、トリメチルグリシンの配合量がL-アルギニンに対し、相対的に少量であったために、トリメチルグリシン自体が有する肌荒れ改善効果が弱く、実施例1のごとく、相乗的に肌荒れ改善効果が発揮されなかった。また、トリメチルグリシンの配合による、さっぱりした使用感の付与による、使用感改善効果も比較的軽微に止まった。また、実施例3においては、L-アルギニンをトリメチルグリ

シンに対し、相対的に多量に配合したため、肌荒れ改善効果には非常に優れていたが、L-アルギニンの配合によるべたついた使用感を、トリメチルグリシンの添加によっても十分に改善することができなかった。さらに、実施例4においては、トリメチルグリシンをL-アルギニンに対して、相対的に多量に配合したため、使用感が粉っぽくなり、結果として使用感については必ずしも優れたものではなかった。

【0048】なお、L-アルギニン及び／又はトリメチルグリシンを配合しない、比較例1～3に示す化粧水はいずれも所期の効果を十分に発揮するものではなかった。特に、比較例2は、最適配合範囲（5重量%：実施例1と同量）でトリメチルグリシンを配合したにもかかわらず、肌荒れ改善効果が十分とはいえない上に、粉っぽい使用感を伴う傾向にあることが判明した。すなわち、塩基性アミノ酸をトリメチルグリシンと共に化粧水中に配合することにより、トリメチルグリシン固有の粉っぽい使用感が緩和されることも、上記実施例1との比較において強く示唆された。

【0049】上記実施例によって、L-アルギニンを塩



基性アミノ酸として配合し、かつトリメチルグリシンを四級アンモニウム塩(Ⅰ)として配合することにより、相乗的に肌荒れが改善されると同時に、使用感に優れた化粧水が提供されることが判明した。

【0050】〔実施例5～8〕上記実施例1～4及び比較例1～3における、L-アルギニンとL-ヒスチジンを代えて、上記の2項目について検討した(実施例5は、上記実施例1に対応；実施例6は、上記実施例2に\*

第5表-化粧水(L-ヒスチジン配合例)

成 分	実施例				比較例		
	5	6	7	8	4	5	6
肌荒れ改善効果 使用感	◎ ◎	○ ○	◎ ○	◎ △*	× ○	△ ○*	○ △

【0052】実施例5～8等記載の化粧水において、L-ヒスチジンを塩基性アミノ酸として本発明皮膚外用剤に配合した場合にも、L-アルギニンを配合した場合とほぼ同様の結果であることが判明した。上記実施例によって、L-ヒスチジンを塩基性アミノ酸として配合し、かつトリメチルグリシンを四級アンモニウム塩(Ⅰ)として配合することにより、相乗的に肌荒れが改善されると同時に、使用感に優れた化粧水が提供されることが判明した。

【0053】〔実施例9～12〕上記実施例1～4及び比較例1～3における、L-アルギニンとL-リシンを

第6表-化粧水(L-アルギニン+L-リシン)

成 分	実施例				比較例		
	9	10	11	12	7	8	9
肌荒れ改善効果 使用感	◎ ◎	○ ○	◎ △	◎ △*	× △	△ ○*	○ △

【0055】〔実施例13～16〕上記実施例1～4及び比較例1～3における、L-アルギニンとL-ヒスチジンとL-リシンの混合物(重量配合比；L-ヒスチジン：L-リシン=1：1)に代えて、上記の2項目について検討した(実施例13は、上記実施例1に対応；実施例14は、上記実施例2に対応；実施例15は、上記実施例3に対応；実施例16は、上記実施例4に\*

第7表-化粧水(L-ヒスチジン+L-リシン)

成 分	実施例				比較例		
	13	14	15	16	10	11	12
肌荒れ改善効果 使用感	◎ ◎	○ ○	◎ △	◎ △*	× ○	△ ○*	○ △

【0057】実施例9～16等記載の化粧水、すなわち塩基性アミノ酸として、L-アルギニンとL-リシン又

\*対応；実施例7は、上記実施例3に対応；実施例8は、上記実施例4に対応；比較例4は、上記比較例1に対応；比較例5は、上記比較例2に対応；比較例6は、上記比較例3に対応した処方である。)。また、製法も上記実施例1～4に準じた。結果を第5表に示す。

【0051】

【表5】

※ンとL-リシンの混合物(重量配合比；L-アルギニン：L-リシン=1：1)に代えて、上記の2項目について検討した(実施例9は、上記実施例1に対応；実施例10は、上記実施例2に対応；実施例11は、上記実施例3に対応；実施例12は、上記実施例4に対応；比較例7は、上記比較例1に対応；比較例8は、上記比較例2に対応；比較例9は、上記比較例3に対応した処方である。)。また、製法も上記実施例1～4に準じた。結果を第6表に示す。

【0054】

【表6】

★対応；比較例10は、上記比較例1に対応；比較例11は、上記比較例2に対応；比較例12は、上記比較例3に対応した処方である。)。また、製法も上記実施例1～4に準じた。結果を第7表に示す。

【0056】

【表7】

はL-ヒスチジンとL-リシンを組み合わせて、本発明皮膚外用剤に配合した場合においても、1種類の塩基性

アミノ酸（Ｌ－アルギニン又はＬ－ヒスチジン）を配合した場合とほぼ同様の効果が得られた。すなわち、上記実施例によって、Ｌ－アルギニン、Ｌ－リシン又はＬ－ヒスチジンを任意に組み合わせ、塩基性アミノ酸として配合し、かつトリメチルグリシンを四級アンモニウム塩（Ⅰ）として配合することにより、相乗的に肌荒れが改善されると同時に、使用感に優れた化粧水が提供されることが判明した。なお、上記の組み合わせた塩基性アミノ酸の配合例の結果から、上記化粧水の処方において＊

＊て、塩基性アミノ酸としてＬ－リシンを単独に配合した場合も、上記実施例１～１６とほぼ同様の結果であることは明らかである。

【００５８】〔実施例１７〕下記第８表の処方の乳液を調製し、上記の肌荒れ改善及び使用感触試験を行って、本発明皮膚外用剤の有効性を検討した。

【００５９】

【表８】

第８表－乳液（Ｌ－リシン配合例）

成 分	実施例	比較例				
	１７	１３	１４	１５	１６	１７
(重量%)						
スクワラン	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
ワセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
セタノール	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ラノリンアルコール	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
流動パラフィン	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
防腐剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
香料	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
カルボキシビニルポリマー	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
アルキル変性カルボキシビニルポリマー	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
水酸化カリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
トリメチルグリシン	5.0	—	5.0	30.0	—	0.05
Ｌ－リシン	2.0	2.0	—	—	—	0.001
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
肌荒れ改善効果	◎	○	○	◎	×	△
使用感触	◎	△	○*	△*	○	△

【００６０】（製法）スクワラン～香料までの油相成分を均一に溶解させ、７０℃に保った。別釜で精製水の一部に溶解させたカルボキシビニルポリマー、アルキル変性カルボキシビニルポリマー、トリメチルグリシン及び

【００６１】上記の実施例及び比較例において、塩基性アミノ酸（Ｌ－リシン）及び四級アンモニウム塩（トリメチルグリシン）を両者とも最適配合範囲で配合した乳液（実施例１７）は、非常に優れた肌荒れ改善効果を示すと同時に、使用感触においてもべたつかず、かつ粉っぽくなく、優れた使用感を有することが明らかになった。

【００６２】これに対して、Ｌ－リシン及び／又はトリメチルグリシンを配合しない（比較例１３～１６）、あるいは少量のＬ－リシンを配合した比較例（比較例１７）に示す乳液はいずれも所期の効果を十分に発揮するものではなかった。なお、トリメチルグリシンを肌荒れ改善効果を発揮することが可能な用量で単独で配合した乳液（比較例１４及び１５）は、粉っぽい使用感を伴う傾向にあることが判明した。すなわち、塩基性アミノ酸

をトリメチルグリシンと共に乳液中に配合することにより、トリメチルグリシン固有の粉っぽい使用感が緩和されることも、上記実施例１７と比較例１４との比較において強く示唆された。

【００６３】上記実施例によって、Ｌ－リシンを塩基性アミノ酸として配合し、かつトリメチルグリシンを四級アンモニウム塩（Ⅰ）として配合することにより、相乗的に肌荒れが改善されると同時に、さっぱりとした使用感が付与された乳液が提供されることが判明した。

【００６４】〔実施例１８〕上記実施例１７及び比較例１３～１７における、Ｌ－リシンをＬ－アルギニンとＬ－ヒスチジンとの混合物（重量配合比；Ｌ－アルギニン：Ｌ－ヒスチジン＝１：１）に代えて、上記の２項目について検討した（実施例１８は、上記実施例１７に対応；比較例１８は、上記比較例１３に対応；比較例１９は、上記比較例１４に対応；比較例２０は、上記比較例１５に対応；比較例２１は、上記比較例１６に対応；比較例２２は、上記比較例１７に対応した処方である。）。また、製法も上記実施例１７に準じた。結果を第９表に示す。

【００６５】

【表９】

第9表-乳液(L-アルギニン+L-ヒスチジン)

成 分	実施例	比較例				
	18	18	19	20	21	22
肌荒れ改善効果 使用感	◎ ◎	○ △	○ ○*	◎ △*	× ○	△ △

【0066】〔実施例19〕上記実施例17及び比較例13～17における、L-リシンをL-アルギニンとL-リシンとL-ヒスチジンとの混合物（重量混合比；L-アルギニン：L-リシン：L-ヒスチジン＝1：1：1）に代えて、上記の2項目について検討した（実施例19は、上記実施例17に対応；比較例23は、上記比較例13に対応；比較例24は、上記比較例14に対\*

\*応；比較例25は、上記比較例15に対応；比較例26は、上記比較例16に対応；比較例27は、上記比較例17に対応した処方である。）。また、製法も上記実施例17に準じた。結果を第10表に示す。

【0067】

〔表10〕

第10表-乳液(L-アルギニン+L-リシン+L-ヒスチジン)

成 分	実施例	比較例				
	19	23	24	25	26	27
肌荒れ改善効果 使用感	◎ ◎	○ △	○ ○*	◎ △*	× ○	△ △

【0068】実施例18及び19等記載の乳液、すなわち塩基性アミノ酸として、L-アルギニンとL-ヒスチジン又はL-アルギニンとL-リシンとL-ヒスチジンとを組み合わせ、本発明皮膚外用剤に配合した場合においても、1種類の塩基性アミノ酸（L-リシン）を配合した場合とほぼ同様の効果が得られた。すなわち、上記実施例によって、L-アルギニン、L-リシン又はL-ヒスチジンを任意に組み合わせ、塩基性アミノ酸として配合し、かつトリメチルグリシンを四級アンモニウム塩（I）として配合することにより、相乗的に肌荒れが改善されると同時に、使用感に優れた乳液が提供され

ることが判明した。なお、上記の組み合わせた塩基性アミノ酸の配合例の結果から、上記乳液の処方において、塩基性アミノ酸としてL-アルギニン又はL-ヒスチジンを単独に配合した場合も、上記実施例17～19とほぼ同様の結果であることは明らかである。

【0069】以下に、種々の剤形の本発明皮膚外用剤の配合例を説明する。なお、各皮膚外用剤とも優れた肌荒れ改善効果を示し、かつさっぱりとした使用感が認められたが粉っぽい使用感は認められず、使用感においても優れていた。

【0070】

〔実施例20〕 クリーム

## 油相

	重量%
スクワラン	10.0
ステアリン酸	2.0
ワセリン	2.0
セタノール	1.0
ラノリンアルコール	2.0
流動パラフィン	8.0
防腐剤	0.2
香 料	0.05

## 水相

カルボキシビニルポリマー	0.2
コンドロイチン硫酸ソーダ	1.0
トリメチルグリシン	3.0
L-アルギニン	2.0
KOH	0.06
精製水	残 部

19

20

(製法) 精製水の一部にコンドロイチン硫酸ソーダ、トリメチルグリシン及びL-アルギニンを溶解し、これに予め精製水の他部に溶解させたカルボキシビニルポリマー及びKOHを添加し、水相部とした。この水相部に均\*

\*一に溶解した上記油相部を添加してホモキサー処理を行った。これを攪拌冷却し、所望するクリームを得た。

【0071】

〔実施例21〕 アフターシェーブローション

重量%

アルコール相

ポリオキシエチレンアルキルエーテル	0.8
メントール	0.01
防腐剤	0.1
香料	0.1
エチルアルコール	20.0

水相

グリチルリチン酸ナトリウム	0.01
トリメチルグリシン	1.0
L-リシン	1.0
精製水	残部

(製法) 上記水相成分を精製水に溶解し、これにエチル

※た。

アルコールに溶解した上記アルコール相成分を攪拌しな

【0072】

がら添加し、所望するアフターシェーブローションを得※20

〔実施例22〕 マスク

重量%

ジプロピレングリコール相

ジプロピレングリコール	3.0
メチルセルロース	0.05
防腐剤	0.2

水相

カルボキシビニルポリマー	0.5
トリメチルグリシン	2.0
L-アルギニン	1.0
L-リシン	1.0
KOH	0.15
精製水	残部

(製法) 防腐剤をジプロピレングリコールに加熱融解した後、メチルセルロースを添加して、ジプロピレングリコール相を調製し、これに、一部の精製水に溶解したカルボキシビニルポリマーと、他部の精製水に溶解したト

リメチルグリシン、L-アルギニン、L-リシン及びKOHを添加して、所望するマスクを得た。

【0073】

〔実施例23〕 美容液

重量%

アルコール相

POEオレイルアルコールエーテル	1.0
オリーブ油	0.2
防腐剤	0.2
エチルアルコール	7.0

水相

ソルビトール	8.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
ポリエチレングリコール1500	7.0
ヒアルロン酸	0.1
トリメチルグリシン	2.0

21

L-ヒスチジン

精製水

（製法）精製水に上記水相成分を添加して溶解し、水相成分を得た。次に、エタノールにPOEオレイルアルコールエーテルとオリーブ油と防腐剤を順次溶解後、この水相成分に可溶化して、所望する美容液を得た。

【0074】

【発明の効果】請求項1記載の発明により、自然保湿因子中に含まれる塩基性アミノ酸及び特定の四級アンモニウム塩を配合することにより可能な限り生理的に美肌状態を維持することが可能であり、かつ所望の美肌状態維持効果を十分に奏することが可能な用量でこの塩基性アミノ酸及び四級アンモニウム塩を配合しても、使用感に優れる皮膚外用剤が提供される。また、上記塩基性アミ

22

1.0

残 部

ノ酸として、特定の塩基性アミノ酸を用い、塩基性アミノ酸の本発明皮膚外用剤における配合量を特定範囲に設定することにより、より顕著な上記効果を有する発明が、請求項2、請求項3及び請求項4により提供される。さらに、上記四級アンモニウム塩として、トリメチルグリシンを用いることにより、より顕著な上記効果を有する発明が、請求項5により提供される。そして、上記四級アンモニウム塩の本発明皮膚外用剤における配合量を特定範囲に設定することにより、より顕著な上記効果を有する発明が、請求項6及び請求項7により提供される。

10